

## Prevalence infekce *Helicobacter pylori* u dialyzovaných nemocných

Sugimoto M, Sakai K, Kita M, Imanishi J, Yamaoka Y. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in long-term hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009;75:96–103.

*Helicobacter pylori* (HP) patří mezi bičíkaté, gram-negativní bakterie, které jsou schopné přežít i v kyselém prostředí žaludečního obsahu. Kromě známé asociace této infekce s chronickou gastritidou či peptickým vředem může HP přispívat také ke vzniku hyperplastických žaludečních polypů, adenomů či karcinomů žaludku a MALT lymfomů. Méně je ale známo, že HP může být zodpovědný i za vznik řady onemocnění mimo gastrointestinální trakt, jako jsou idiopatická trombocytopenická purpura, chronická idiopatická urtika či sideropenická anémie.

Kolem 25–75 % nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) trpí nějakou formou gastrointestinálních komplikací, ať již to jsou eroze žaludeční sliznice, peptické vředy, angiodysplazie či krvácení do GIT. Řada těchto onemocnění výrazně snižuje kvalitu života těchto nemocných a může vést i k malnutrici. Doposud nebyla prokázána jakákoli asociace mezi výskytem HP infekce a progresí CKD. Řada doposud publikovaných prací zahrnovala jen malé počty pacientů s krátkou dobou sledování.

Autoři komentované studie zahrnuli do svého sledování na Kjótské univerzitě celkem 539 hemodialyzovaných nemocných a 400 pacientů s normální renální funkcí, kteří byli gastrokopicky (GFS) vyšetřováni pro různé trávicí problémy (279) nebo v rámci pravidelných ročních prohlídek (121). Obě skupiny nemocných byly sledovány od roku 1997. U všech nemocných se HP infekce prokazovala pomocí sérologických testů s anti-HP IgG protilátkou a řada z nich také podstoupila GFS vyšetření.

Autoři si byli vědomi toho, že pozitivita sérologického testu s anti-HP IgG protilátkou může být u dialyzovaných nemocných falešně negativní vzhledem ke známému faktu snížené imunitní odpovědi u této skupiny nemocných. Proto byl průkaz HP infekce

prováděn u 70 náhodně vybraných jedinců s pozitivitou i bez pozitivitu sérologického testu na HP ještě pomocí dechového testu s  $^{13}\text{C}$ -ureou a dále histologickým průkazem HP z biotických vzorků. Pokud byl jeden z těchto dalších testů pozitivní na HP, byl nemocný označen jako HP pozitivní a výsledky byly srovnávány se sérologickými testy. Srovnání těchto metod ukázalo, že specifita sérologického testu se pohybuje kolem 97,2 %, senzitivita byla 97 %, v případě pozitivitu má test prediktivní hodnotu 94,6 % a v případě negativitu 95,7 %. Vzhledem k těmto závěrům bylo tedy možné konstatovat, že sérologický test má i u hemodialyzovaných nemocných vysokou výpovědní hodnotu.

Při porovnání obou skupin vyšetřovaných se ukázalo, že prevalence pozitivitu sérologických testů na HP byla přítomna u 48,6 % hemodialyzovaných nemocných, zatímco ve skupině pacientů bez CKD to bylo významně více, a sice u 78,5 % ( $p < 0,001$ ). U skupiny dialyzovaných nemocných byla infekce výrazně častější u podskupiny diabetiků v porovnání s ostatními příčinami renálního selhání (60,2 % vs. 46,1 % u glomerulonefritid, 43,8 % u ostatních diagnóz a 48,6 % u všech dialyzovaných;  $p = 0,03$ ). Častější výskyt infekce byl také zaznamenán u nemocných dialyzovaných kratší dobu v porovnání s těmi, kteří byli léčeni déle (průměrná doba dialyzační léčby u HP pozitivních nemocných byla 6,6 roku vs. 9,45 roku u HP negativních pacientů;  $p < 0,01$ ).

GFS vyšetřování podstoupilo 299 dialyzovaných nemocných bez ohledu na HP pozitivitu, aniž měli nějaké významnější symptomy. Gastritida byla prokázána u 77,8 % vyšetřovaných, žaludeční vřed u 11,4 %, duodenální vřed u 6,4 % a karcinom žaludku u pěti nemocných (1,7 %). Současná sérologická pozitivita HP byla u dialyzovaných nemocných s gastritidou přítomna jen u 47,2 % nemocných, zatímco u nemocných bez CKD to bylo až v 67 % ( $p < 0,001$ )! U ostatních diagnóz nebyly rozdíly mezi dialyzovanými a pacienty bez CKD signifikantní. Ukazuje to tedy na fakt, že přes naprosté chybění symptomů a i při současné negativitě sérologických testů na HP může mít významné procento dialyzovaných nemocných chronickou gastritidu, která může přispívat ke snížení kvality života nemocných, ale i k okultním ztrátám krve.

Z pohledu dlouhodobého sledování je zajímavý fakt, že prevalence infekce s délkou dialyzačního léčení klesá (vstupně u 51,6 %, po dvou letech u 42,9 % a po čtyřech letech u 38,3 %). Po čtyřech letech se pokles zastavuje a zůstává stabilní. Určitým vysvětlením může být fakt, že někteří z těchto nemocných byli během tohoto období léčeni pro HP infekci. Většina z pacientů (až 26,7 %) ale byla schopna spontánně infekci HP potlačit a stát se séro negativními. Spolu s poklesem prevalence infekce HP klesal i titer jejich protilátek v závislosti na délce dialyzačního léčení ( $p < 0,001$ ).

### ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

*O tom, že prevalence HP infekce je u nemocných s CKD nižší než v běžné populaci, bylo referováno již v některých jiných studiích, sledujících výskyt této infekce nejen u hemodialyzovaných (Loffeld, 1991; Jaspersen, 1995), ale také u CAPD (De Vecchi, 1995) a i po transplantaci ledviny (Davenport, 1991). Jedna z mála prací, která naopak referovala o vyšším výskytu HP infekce u nemocných s CKD, byla publikována v *Transplant Proceedings* v roce 2007 (Khedmat, 2007). Komentovaná práce má oproti výše zmíněným publikacím některé přednosti a těmi jsou kromě poměrně velkého souboru nemocných (v jiných studiích to bylo kolem 100 pacientů) také délka sledování. Ta byla možná díky skutečnosti, že v Japonsku je poměrně malá transplantační aktivita, a tak je velké procento nemocných dlouhodobě dialyzovaných bez možnosti pod-*

stoupit transplantaci. Ve shodě s ostatními studii prokázala, že HP pozitivní nemocní mají celkově kratší délku dialyzační léčby než nemocní HP negativní. Vysvětlení může mít dva důvody. Jednak s délkou dialyzačního léčení procento HP pozitivních nemocných klesá (až do čtvrtého roku dialyzační léčby), a jednak prevalence HP infekce byla významně vyšší u nemocných s DM, kteří – jak je dobře známo – mají celkově vyšší mortalitu na HD než ostatní nemocní bez DM.

Autoři článku provedli jakousi metaanalýzu několika desítek prací na toto téma a z ní zjistili, že prevalence HP u hemodialyzovaných nemocných v těchto studiích byla 43,4 % (v jejich práci to bylo 48,6 %), což je velmi podobné. U CAPD pacientů byla prevalence ještě menší, a sice 34,8 %. V kohortě všech nemocných s renální dysfunkcí to pak bylo 41,8 %. U kontrolní skupiny pacientů bez CKD, kteří byli testováni na HP infekci (zařazeni byli jak nemocní trpící symptomy, tak bez nich), byla prevalence 48,9 % ( $p < 0,001$ ).

V souvislosti s nízkou prevalencí HP u dialyzovaných nemocných se nabízí otázka, proč tomu tak je. Příčiny jsou pravděpodobně tři: 1) nemocní s CKD mají vyšší plazmatické koncentrace urey a dusíkatých metabolitů, které se ve zvýšené míře secernují do žaludečního obsahu; HP ale není schopen přežít v prostředí s vyšším obsahem urey, která působí inhibičně na jeho růst; 2) nemocní podstupující dialýzu jsou hlavně v počátečních stadiích onemocnění léčení antibiotiky z důvodu prevence infekce dočasněho cévního přístupu či v rámci léčby dalších komplikací; z důvodu renální dysfunkce dosahují často i vyšší koncentrace antibiotik, které jsou schopné HP likvidovat; 3) zvýšené koncentrace prozánětlivých cytokinů u nemocných na HD (zejména interleukinů 1 $\beta$ , 6, 8 a TNF $\alpha$ ) vedou k aktivaci zánětlivých elementů (lymfoplasmocelulární infiltrát), které infiltrují žaludeční mukózu. Výsledkem této infiltrace je urychlení procesu, jehož výsledkem je atrofická gastritida doprovázená zvýšením pH žaludečního obsahu. A v tomto alkalickém prostředí není HP schopen přežít. Do procesu vzniku atrofické gastritidy a změn v žaludeční sliznici vstupují ještě i další faktory, jako porucha mikrocirkulace v rámci snížené syntézy prostaglandinů, hypergastrinémie, zvýšené hladiny amoniaku a další. Nezanedbatelnou roli v patogenezi žaludečních lézí u dialyzovaných nemocných hraje i podávání antiagregační a antikoagulační terapie. Na tomto místě je tedy důležité zdůraznit, že negativita sérologických testů na HP a chybění klinických symptomů v žádném případě nevylučuje možnost závažné léze žaludeční sliznice u dialyzovaných nemocných.

Na závěr se nabízí otázka, zda dialyzované nemocné s HP pozitivitou léčit eradikační terapií, když řada prací ukazuje až 36% pravděpodobnost „spontánní eradikace“ infekce u těchto nemocných. Odpověď zní, spíše ano. Léčba by ale měla proběhnout hlavně u dvou skupin pacientů: 1) tam, kde délka dialyzačního léčení přesáhla pět let, jelikož zde je pravděpodobnost „spontánní eradikace“ již velmi malá; 2) u dialyzovaných nemocných s diabetem, u nichž je vyšší výskyt HP infekce a menší pravděpodobnost „spontánní eradikace“.

#### Literatura

- Davenport A, Shallcross TM, Crabtree JE, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with end-stage renal failure and renal transplant recipients. *Nephron* 1991;59:597–601.
- De Vecchi AF, Quatrini M, Boni F, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in dialysis patients. *Perit Dial Int* 1995;15:178–179.
- Jaspersen D, Fassbinder W, Heinkle P, et al. Significantly lower prevalence of *Helicobacter pylori* in uremic patients than in patients with normal renal function. *J Gastroenterol* 1995;30:585–588.
- Khedmat H, Ahmadzad-Asl M, Amini M, et al. Gastro-duodenal lesions and *Helicobacter pylori* infection in uremic patients and renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39:1003–1007.
- Loffeld RJ, Peltenburg HG, vd Oever H, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in patients on chronic intermittent haemodialysis. *Nephron* 1991;59:250–253.